

异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗胆道探查术后 继发毛细胆管炎的临床疗效

李永良¹, 夏永红^{1*}, 许显明¹, 罗晓莲²

(1. 青海省交通医院普外一科 青海 西宁 810001; 2. 青海省交通医院妇产科)

摘要: 为了探讨异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗胆道探查术后继发毛细胆管炎的临床疗效, 回顾分析 88 例胆道探查术后继发毛细胆管炎患者的完整临床资料, 以采用糖皮质激素治疗为对照组, 异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗为治疗组, 每组 44 例。比较两组患者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、血流变学指标。结果显示, 与治疗前相比, 两组治疗后 ALT、AST、TBil、ALP、全血低切黏度、血浆黏度、血小板聚集率均有所下降, 且治疗组上述指标下降幅度较大。治疗组的总有效率为 81.8%, 高于对照组的 68.2%。异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗胆道探查术后继发毛细胆管炎有良好的临床疗效, 能显著改善胆汁淤积性肝炎的临床症状和肝功能指标, 安全性良好, 值得临床推广。

关键词: 异甘草酸镁; 毛细胆管炎; 糖皮质激素; 胆道探查

中图分类号: R657.45

文献标识码: A

Efficacy of Magnesium isoglycyrrhizinate assisted glucocorticoid therapy on the cholangiolitis after bile duct exploration after operation

LI Yongliang, XIA Yonghong, XU Xianming, LUO Xiaolian

(Department of General Surgery, Qinghai Traffic Hospital, Xining 810001, Qinghai, China)

Abstract: To evaluate the efficacy of Magnesium isoglycyrrhizinate assisted glucocorticoid therapy after bile duct operation, clinical data of 88 cases with cholangiolitis after bile duct operation were analyzed. The patients treated with glucocorticoid therapy were served as control group, the patients treated with Magnesium isoglycyrrhizinate and glucocorticoid as treatment group, the liver function indexes (AST, TBil, ALT, ALP) and blood rheology indexes were compared. Results showed, compared to treatment before, ALT, AST, TBil, ALP, the whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and platelet aggregation rate were significantly decreased after treated with drugs, and the treatment group decreased more than that of the control group. After drug treatment, the total effective rate of 81.8% of the treatment group was higher than that of 68.2% of the control group. These data suggested that Magnesium isoglycyrrhizinate assisted glucocorticoid therapy on the cholangiolitis after bile duct exploration can significantly improve cholestatic hepatitis clinical symptoms and liver function indicators, worthy of clinical promotion.

Key words: Magnesium isoglycyrrhizinate; cholangiolitis; glucocorticoid; bile duct exploration

毛细胆管炎, 又名药物性肝炎, 胆汁淤积性肝炎, 是由于肝细胞和毛细胆管发生功能障碍并导致胆总管增宽、胆管壁增厚或粗糙的炎症反应, 与患者自身免疫力存在直接关系, 严重影响患者的正常生活^[2]。由于毛细胆管炎是一种排除性诊断疾病, 需要仔细询问病史并确定药物暴露史, 对于治疗继发毛细胆管炎至关重要。随着腹腔镜技术的发展,

目前腹腔镜胆道探查术已逐渐代替常规手术治疗肝外胆管结石的临床最常用方法, 但胆管探查术易发生毛细胆管炎等不良反应^[1]。本研究选取本院治疗的 88 例胆道探查术后继发毛细胆管炎的患者, 通过比较异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗的临床效果, 探讨异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗胆道探查术后继发毛细胆管炎的临床疗效, 现报道如下。

收稿日期: 2016-11-12; 修回日期: 2017-10-18

* 通讯作者, E-mail: 1079395036@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年10月~2016年10月于我院住院治疗的88例胆道探查术后继发毛细胆管炎的患者完整临床资料作为研究对象。根据美国胃肠病学院(ACG)发布的《药物性肝损伤诊断和管理临床指南》,设置纳入标准^[3]:①所有患者的临床指标、影像学检查(腹部超声)指标、内镜逆行胆管造影均符合毛细胆管炎的诊断标准,均为胆道探查手术后的患者;②患者意识清楚,无精神性疾病;③患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①严重肺、心、肾功能不全与分泌性肝病患者;②患有病毒性肝炎患者;③妊娠期及哺乳期患者;④术前有毛细胆管炎患者。伦理委员会批准,从4807例胆道探查术患者中纳入符合标准的患者88例(1.8%),男48例,女40例,年龄16-73岁,平均年龄 40.1 ± 7.6 岁。所有患者均有不同程度黄疸,转氨酶不同程度增高,白蛋白及其比值正常。

1.2 药物

异甘草酸镁注射液,由江苏正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格10ml:50mg*2支,批号:201201008;泼尼松龙片,由江西国药有限责任公司生产,规格5mg*12s,批号:20111214003。

1.3 治疗方法 所有患者均给予一般常规保肝治疗,包括抗感染治疗、吸氧、解痉、营养支持、纠正水电酸碱紊乱等。①对照组:糖皮质激素(泼尼松龙)起始剂量每天0.5mg/kg,4周开始减量,20mg/天以上时每2周减5mg,20mg/天以下时每2周减2.5mg,至维持量7.5mg/天;②治疗组:糖皮质激素(泼尼松龙)起始剂量每天0.5mg/kg,4周开始减量,20mg/天以上时每2周减5mg,20mg/天以下时每2周减2.5mg,至维持量7.5mg/天;辅以异甘草酸镁100mg,加入10%葡萄糖注射液250ml,静脉滴注,每日1次,持续3个疗程。每2-4周监测1次血清肝脏生化指标,两组患者总疗程为90天,观察其临床效果。

1.4 观察指标及临床疗效 ①患者治疗前后的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)水平;②患者治疗前后的血流流变学指标;③治疗后并发症及不良反应的发生情况,包括胃肠道不良反应如恶心、呕吐等,中枢神经系统反应如头晕、头痛、疲乏、眩晕等。

治疗前与治疗后每周取患者空腹时肘静脉血,采用OLYMPUS全自动生化分析仪检测ALT、AST、TBil、ALP水平;患者治疗前、后均采用四川科贸公司生产的WX型全自动血液流变综合检查仪分析血流流变学指标。

1.4.2 临床疗效分析 治疗90天后将临床效果分为3种:①显效:患者临床症状相比消失或完全消失,肝功恢复正常;②有效:患者临床症状明显改善,ALT、AST、TBil下降超过50%;③无效:病情未发生改善,有恶化的可能;总有效率=(显效+有效)/总数。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0进行统计学分析,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能指标比较 两组治疗后ALT、AST、TBil、ALP均较治疗前显著下降($P < 0.05$),治疗组ALT、AST、TBil与对照组更为显著($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者肝功能指标比较

	ALT(U/L)		AST(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	588.6±244.8	87.2±54.7 ^a	465.6±253.4	67.1±43.3 ^a
治疗组	589.8±235.2	71.5±35.0 ^{ab}	465.7±267.8	58.0±32.7 ^{ab}
	TBil(μmol/L)		ALP(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	189.5±88.6	122.9±67.1 ^a	313.9±73.0	120.76±45.2 ^a
治疗组	179.0±87.0	59.7±40.9 ^{ab}	320.5±69.8	133.0±46.7 ^a

与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后血液流变学比较 治疗后,两组患者的全血低切黏度、血小板聚集率、血浆黏度均有所下降($P < 0.05$),且治疗后治疗组下降均大于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后的血液流变学比较

	全血低切黏度(mPa·s)(1,00 L/S)		血浆黏度(mPa·s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.7±0.7	12.9±1.6 ^a	1.5±0.3	1.4±0.2 ^a
治疗组	14.2±1.0	9.1±1.7 ^{ab}	1.5±0.2	1.3±0.1 ^{ab}
	红细胞聚集指数		血小板聚集率(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.6±1.8	12.7±2.4	50.5±12.0	49.3±14.2 ^a
治疗组	13.4±2.0	12.8±2.4	48.7±8.6	40.9±8.4 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者疗效比较 两组患者经药物治疗后,治疗组的总有效率为 81.8%,高于对照组的总有效率 68.2% ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者疗效比较(例,%)

组别	n	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率(%)
对照组	44	16(36.4)	14(31.8)	14(31.8)	68.2
治疗组	44	21(47.7)	15(34.1)	8(18.2)	81.8 ^a

与对照组比较:^a $P < 0.05$

2.4 并发症及不良反应发生情况 对照组患者在治疗过程中出现 1 例合并消化道出血;治疗组在输液中出现 1 例头晕、口干。

3 讨 论

肝脏是人体的重要代谢器官,可分解代谢机体内的有害物质,随着药物、食物、过敏等相关因素的作用,使各种有毒物质在肝脏累积,影响正常的肝功能。毛细胆管炎^[4],又称药物性肝炎、变态反应性肝炎,主要表现在肝细胞及毛细胆管损害的肝炎。目前研究^[5]认为,可能因为微粒体羟化酶受抑制,Na-K-ATP 酶活性降低胆汁酸减少,纤毛运动功能受阻,造成胆汁酸流动障碍,引发胆汁淤积,故毛细胆管炎又称胆汁淤积性肝炎。相关文献报道^[6],使用常规保治疗胆汁淤积性肝炎,效果慢;大剂量糖皮质激素效果虽快,但停药后反弹率高,不良反应多。本病临床表现类似于梗阻性黄疸,故免疫病毒性检查及影像学检查有助于鉴别诊断,多用强的松及保肝(肌酐、联苯双酯、维 C)等辅助内科治疗,所以本研究辅以异甘草酸镁联合糖皮质激素治疗胆汁淤积性肝炎。

异甘草酸镁含有甘草酸,一种干草根的水提取物,甘草酸在体内转换为甘草次酸,有强烈的保肝作用,甘草酸还有诱导机体产生干扰素的作用。有研究发现^[7],甘草酸抑制补体与肝细胞膜抗体结合引起的离体大鼠肝细胞转氨酶的释放,还能显著抑制小鼠成纤维细胞 I、III 的表达。甘草酸因而能够有效降低患者发生肝硬化和肝癌的发病率。糖皮质激素短期应用于胆汁淤积性肝炎有一定的作用,有研究表明^[8],胆汁淤积时,皮质激素诱导运转蛋白表达的效应可能与其抗炎作用以及直接通过激活糖皮质激素受体促进运转蛋白基因转录有关。

目前,ALT 和 AST 是肝脏损伤的常用检验指标,当肝细胞线粒体和细胞膜损伤时,引起 ALT 和 AST 释放入血,使其血清 ALT 和 AST 水平升高。肝

脏中 ALP 活性表达于肝细胞血窦和毛细胆管及细胞微绒毛上,经胆汁排入胆道系统,当胆汁排泄不通时,毛细胆管内压增高,可诱发 ALP 产生增多,加上胆汁酸的表面活性作用,血清中 ALP 也明显增高。有研究报道^[9],药物性肝炎患者使用异甘草酸镁治疗后,90%以上的患者在治疗后肝功能恢复正常,与本研究结果异甘草酸镁辅助联合糖皮质激素治疗毛细胆管炎患者有效率达 81.8% 相一致,也与国内其他报道相一致^[10-11]。根据表 1 研究结果显示,治疗组患者应用异甘草酸镁联合糖皮质激素治疗 90 天时 ALT、AST、TBil 水平下降显著于对照组,且血液流变学变化指标治疗组改善优于对照组,对改善肝内微循环灌注有积极意义。病程中需尽可能避免应用对肝脏有损害的药物,对血细胞分析,凝血常规等进行定期监测,在考虑总胆红素与 ALT、AST 等肝功能结果的同时,随时警惕与防止病情变化。

综上,异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗胆道探查术后继发毛细胆管炎有良好的临床疗效,能显著改善胆汁淤积性肝炎的临床症状和肝功能指标,安全性良好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 缪金透,董寅,牛军民.重症胆管炎术后并发肝内胆汁淤积性黄疸 18 例临床分析[J].肝胆外科杂志,2006,14(5):379-80.
- [2] 刘小东.胆道手术后肝内胆汁淤积四例诊治分析[J].中国厂矿医学,2004,17(5):373.
- [3] CHALASANI NP, HAYASHI PH, BONKOVSKY HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7):950-67.
- [4] 顾生旺,刘欢,蒋兆荣,等.大剂量异甘草酸镁联合熊去氧胆酸、泼尼松治疗胆汁淤积性肝炎 1 例[J].肝脏,2014,19(2):165-6.
- [5] 曹小惠.异甘草酸镁治疗药物性肝炎过程中 IL-6 和 PCT 的变化[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(5):547-9.
- [6] 林健梅,杨仁国,耿晚霞,等.异甘草酸镁治疗药物性肝损伤的临床疗效观察[J].四川医学,2012,33(12):2076-8.
- [7] 闫玉兰,莫永森,张冬梅.异甘草酸镁对化疗药物致初治胃肠道肿瘤患者肝损害的预防作用[J].中国肝脏病杂志,2015,23(3):204-8.
- [8] 金雯彦,于锋.异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展[J].药学进展,2013,37(4):161-6.
- [9] 陈东风,孙文静,熊吉.药物性肝损伤的诊断与治疗[J].中华肝脏病杂志,2012,20(3):170-2.
- [10] 聂燕.异甘草酸镁注射液治疗重症肝炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2014,29(1):55-8.
- [11] 马刚.纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(10):1242-5.

(本文编辑:秦旭平)